Aus dem kantonal-bernischen Säuglings- und Mütterheim Elfenau, Bern
(Chefarzt: Prof. Dr. med. W. Tobler)

Das Syndrom Hämangiom, thrombopenische Purpura und Anämie im Säuglingsalter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern

Vorgelegt von

HANS WERNER STUBER

von Seedorf bei Aarberg

Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel 1956

Aus dem kantonal-bernischen Säuglings- und Mütterheim Elfenau, Bern
(Chefarzt: Prof. Dr. med. W. Tobler)

Das Syndrom Hämangiom, thrombopenische Purpura und Anämie im Säuglingsalter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern

Vorgelegt von

HANS WERNER STUBER

von Seedorf bei Aarberg

Sonderabdruck aus Helvetica Paediatrica Acta Vol. 11 (1956), Fasc. 2, p. 194–207

Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel 1956

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des Herrn Prof. Dr. *W. Tobler* zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 12. Juli 1956

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. *W. Wilbrandt*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547619_0101

Im Jahre 1940 berichteten *Kasabach* und *Merritt*, soweit wir aus der Literatur entnehmen erstmals, über einen Säugling, der gleichzeitig ein großes Hämangiom der Haut aufwies und an einer thrombopenischen Purpura und normochromen Anämie erkrankt war. Während der Röntgen- und Radiumbestrahlung der Geschwulst normalisierte sich die Thrombocytenzahl, und die Anämie verschwand; nach einigen Monaten war auch von dem Hämangiom außer einer kleinen Narbe keine Spur mehr zurückgeblieben. Später veröffentlichten *Rhodes* und *Borelli; Southard, De Sanctis* und *Waldorn; Bogin* und *Thurmond; Franklin* und *Williamson; Weissman* und *Tagnon* Beobachtungen, bei denen sich das Syndrom Hämangiom, thrombopenische Purpura und Anämie vorfand und die pathologischen Blutveränderungen unter der Behandlung ungefähr zur selben Zeit zurückgingen, in der sich der Tumor zu verkleinern begann. Während in diesen Fällen die hämorrhagische Diathese nie zu lebensbedrohlichen Blutungen geführt hatte, beschrieben *Silver, Aggeler* und *Crane* sowie *Franklin* und *Williamson* je einen Fall dieses Syndroms, bei dem das Blutungsübel den Tod herbeiführte. Im einen Fall durch Lungenkompression bei Hämatothorax (*Silver, Aggeler* und *Crane*), im andern durch Kompression der obern Luftwege nach Blutung in den am Hals lokalisierten Tumor (*Franklin* und *Williamson*). In diesen beiden tödlichen Fällen zeigte das Hämangiom das Verhalten eines infiltrativ wachsenden Tumors. In jüngster Zeit berichteten *Meeks, Jay* und *Heaton* sowie *Good, Carnazzo* und *Good* noch über insgesamt vier Kinder, die das Syndrom aufgewiesen haben. Mitteilungen über dieses Syndrom konnten wir nur in der angelsächsischen Literatur finden.

Ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen des peripheren Blutes und dem Hämangiom läßt sich aus der Gleichzeitigkeit ableiten, in der sich bei allen nicht tödlich endenden Fällen Plättchenzahl und Blutbild normalisierten und die Geschwulst sich zurückbildete. Jede Therapie, die nur auf die Normalisierung der Plättchen- und Erythrocytenzahl abzielte (Bluttransfusionen, Eisen, Thromboplastin, Splenektomie), versagte, wenn nicht gleichzeitig auch der Tumor wirksam behandelt werden konnte. Die Blut-

veränderungen gingen erst von dem Zeitpunkte an allmählich zur Norm zurück, in dem der größte Teil des Tumors sich zu verkleinern begann. Es handelte sich somit nicht um ein zufälliges Zusammentreffen ätiologisch und pathogenetisch verschiedener Krankheiten.

Wir haben nun versucht, uns an Hand einer eigenen Beobachtung näheren Einblick in die Zusammenhänge der einzelnen Symptome zu verschaffen:

E. M. (Krankengeschichte Nr. 187/55). – Der normalgewichtige, am Termin geborene Knabe war das zweite Kind einer 25jährigen, gesunden Mutter, die nie an einer ernsteren Krankheit und insbesondere nie an einer Blutarmut oder erhöhten Blutungsbereitschaft gelitten hatte. Ihr erstes, jetzt zweijähriges Kind gedieh gut und war ebenfalls bei bester Gesundheit. Während der letzten Schwangerschaft hatte die Mutter wegen einer Nephropathie einige Liege- und Diätkuren durchführen müssen. Die Geburt war unter klinischer Kontrolle normal verlaufen, am Kinde fiel nichts Abnormes auf. 8 Tage nach der Geburt wurde auf der Außenseite des linken Oberarmes eine kreisförmige, dunkelblaue Verfärbung festgestellt, die sich in wenigen Tagen stark vergrößerte. Gleichzeitig begann der ganze Arm ödematös anzuschwellen und erhielt einen bläulich-violetten Farbton. Schließlich breitete sich die Schwellung und blaue Verfärbung über die Schulter gegen den Thorax hin aus, weshalb der Knabe im Alter von einem Monat in das kantonal-bernische Säuglings- und Mütterheim Elfenau eingewiesen wurde.

Wir fanden den Säugling beim Eintritt auffallend blaß. Sein linker Oberarm und gut $^2/_3$ seines Vorderarmes wurden von einem großen, die Armumfänge gegenüber der gesunden Seite verdoppelnden, teigigen Tumor von blauroter, wegdrückbarer Farbe eingenommen. Der distale Teil des Vorderarmes und die Hand waren ödematös angeschwollen und von jüngeren und alten subcutanen Blutungen violett und gelblich verfärbt. Die Haut über dem Tumor war besonders in der Ellenbogen- und der Axillarfalte durch zahlreiche Petechien und Ekchymosen dunkelviolett getigert (Abb. 1). Die proximale, ziemlich scharfe Begrenzung des Tumors fiel ungefähr mit dem Oberrand des Deltamuskels zusammen. Über der ganzen Geschwulst waren auskultatorisch auffallend laute Pulsationen feststellbar. Punktförmige und kleine flächenhafte Blutungen fanden wir auch in der Gaumenschleimhaut, in der Haut der Wangen und einzelner Finger, über der Tibiakante und an den Fußsohlen. Herzgröße und -konfiguration waren normal. Ein lautes, systolisches, über dem ganzen Herzen hörbares Geräusch mit Maximum über der Herzbasis wurde in den Rücken und in den Tumor am Arm fortgeleitet. Die übrigen Organe ließen keinen pathologischen Befund erheben.

Die Laboratoriumsuntersuchungen ergaben: Ganz vereinzelt Erythrocyten im Urin bei sonst normalem Urinbefund; Probe auf okkultes Blut im Stuhl stark positiv, nach einigen Tagen dauernd negativ. Erythrocyten 2,3 Millionen, Hämoglobin (Zeiss) 38%, später dauernd zwischen 40 und 50%. Starke Anisocytose und Polychromasie. Normales weißes Blutbild. Thrombocyten 9400/mm³ (nach Fonio), Blutungszeit über 10 Minuten bis 28 Minuten, Gerinnungszeit normal, keine Retraktion. Reticulocyten $5^0/_{00}$, normale osmotische Resistenz der Erythrocyten. Price-Jones-Kurve mit Spitze bei 7 Mikron und nach rechts und links leicht verbreiterter Basis. Phosphor und Calcium im Serum normal. In dem aus der Tibia aspirierten Markblut normale Leukopoese, sehr wenige Erythroblasten und Normoblasten, starke Verminderung der Megakaryocyten; bei genauer Durchsuchung der ganzen Ausstriche fanden sich nur 2 Megakaryocytenkerne und ein junger, unreifer Megakaryocyt. Prothrombinkomplex nach Quick 50%, Prothrombin-Consumption 2% (normal), Rekalzifizierungszeit 155 Sek. (erhöht), Prothrombin 40%, Faktor V 30%, Faktor VII 45%, Faktor VIII normal, Faktor IX leicht vermindert, Faktor X

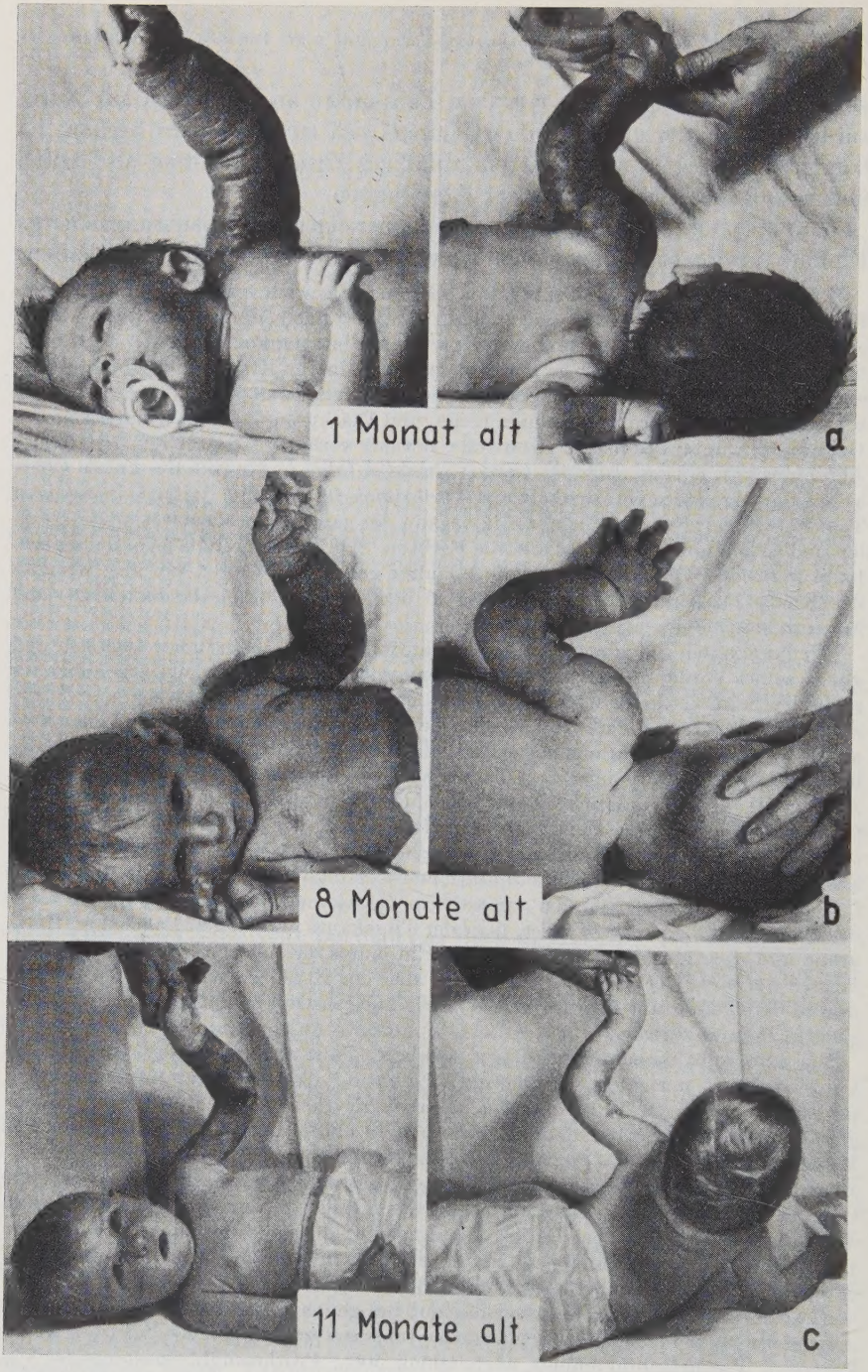

Abb. 1. Hämangiom, thrombopenische Purpura und Anämie. a) Im Alter von 1 Monat; unbehandelt. b) Im Alter von 8 Monaten nach der Behandlung; Blutbefunde normalisiert. c) Im Alter von 11 Monaten. Tumor fast vollständig verschwunden, narbige Schrumpfung, Röntgenhaut.

deutlich vermindert, Antithrombin 29/19 (deutlich erhöht)[1]. Faktor V und X sind wahrscheinlich durch den Transport teilweise zerstört worden; auch die leichte Verminderung des Faktors IX ist wahrscheinlich transportbedingt. Die Erniedrigung der Faktoren Prothrombin und VII entspricht dem Alter.

Serologische Blutbefunde: Blutgruppe A_1 ccDE. Direkter Coombs-Test mit konzentriertem und stufenweise verdünntem Antiglobulinserum negativ. Antikörper gegen Rhesusfaktoren C und E sowie gegen die Faktoren M, S, P, Lu^a, Le^a, Le^b, K, k, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b im Tubetest bei 22 und 37° bzw. im indirekten Coombs-Test nicht nachweisbar. Unspezifische Kälteagglutinine nicht nachweisbar. Inkomplette Kälteantikörper vorhanden, im indirekten Coombs-Test Titer von 1:32. Hämolysine bei Prüfung des Serums bei pH 7,6 und 6,8 mit normalen und trypsinvorbehandelten Erythrocyten bei Bindungstemperaturen von 22 und 37° sowie in der Donath-Landsteinerschen Versuchsanordnung nicht nachweisbar. Untersuchungen auf Thrombocytenantikörper: Direktagglutination mit Thrombocyten von 0-Blutspendern in 0,9%iger NaCl-Lösung negativ. Komplementbindung mit wässerigem Thrombocyteneiweißextrakt negativ. Passive Hämagglutination nach Kissmeyer-Nielsen negativ. Indirekter Coombs-Test unter Verwendung von Thrombocytensuspension von 0-Blutspendern negativ[2].

Kapillarbrüchigkeit, gemessen mit dem Angiosterrometer nach Parrot bei 20 cm Hg: Petechien in 20 Sekunden, bei 30 cm Hg in 10 Sekunden (erhöht). Röntgenuntersuchung: Normale Thoraxorgane; an den oberen Extremitäten außer der Weichteilschwellung keine pathologischen Veränderungen. Eine Probeexcision aus der Geschwulst am Arm[3] ergab: Teils kapilläres, teils auch leicht cavernöses Hämangiom. Normaler Augenfundus, Tuberkulinprobe und Wassermannsche Reaktion negativ.

Verlauf (Abb. 2). Der Knabe erhielt insgesamt 12 Bluttransfusionen in 42 Tagen mit total 555 cm³ Konservenblut. Das Hämoglobin stieg auf maximal 61%, die Erythrocyten auf maximal 3,1 Millionen an; in wenigen Tagen sanken beide immer wieder auf Werte zwischen 40 und 50% bzw. 2,3–2,8 Millionen zurück.

Thrombocytenzahl, Retraktion, Blutungszeit wurden durch die Bluttransfusionen nicht beeinflußt. Nach 1½ Monaten sistierten wir die Bluttransfusionen und begannen eine Eisentherapie mit 3mal täglich 1 Kinderdragée Ferronicum (0,05 Ferrum gluconicum entsprechend 5,5 mg zweiwertigem Eisen). Eine Veränderung des Blutbildes konnte damit nicht erzielt werden; die Reticulocytenzahl blieb auf 5‰. Wie zu erwarten war, änderten auch peroral verabreichtes Vitamin K_1, injiziertes Vitamin B_{12} und Folsäure die Blutverhältnisse nicht. Im Alter von 3½ Monaten ergab eine Röntgenkontrolle eine starke corticale Verdickung der linken Ulna. Wir begannen zu diesem Zeitpunkt die Röntgenbestrahlung des Hämangioms[4]. Mit der Nahbestrahlung wurde zuerst der Oberarm, später der Vorderarm auf je 8 Feldern

---

[1] Die Gerinnungsuntersuchungen wurden uns in verdankenswerter Weise durch das gerinnungsphysiologische Laboratorium (Prof. *F. Koller*) des Kantonsspitals Zürich durchgeführt.

[2] Untersuchungen der bakteriologisch-serologischen Abteilung des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes (Direktor: Dr. *A. Hässig*). Herrn Dr. *Hässig* sei für die bereitwillig durchgeführten Untersuchungen bestens gedankt.

[3] Ausgeführt von Dr. *W. Lauterburg*, Bern, der uns in entgegenkommender Weise den Untersuchungsbericht der pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel (Prof. *A. Werthemann*) überließ.

[4] Die Bestrahlung wurde im Röntgeninstitut des Inselspitals (Prof. *A. Zuppinger*) durchgeführt.

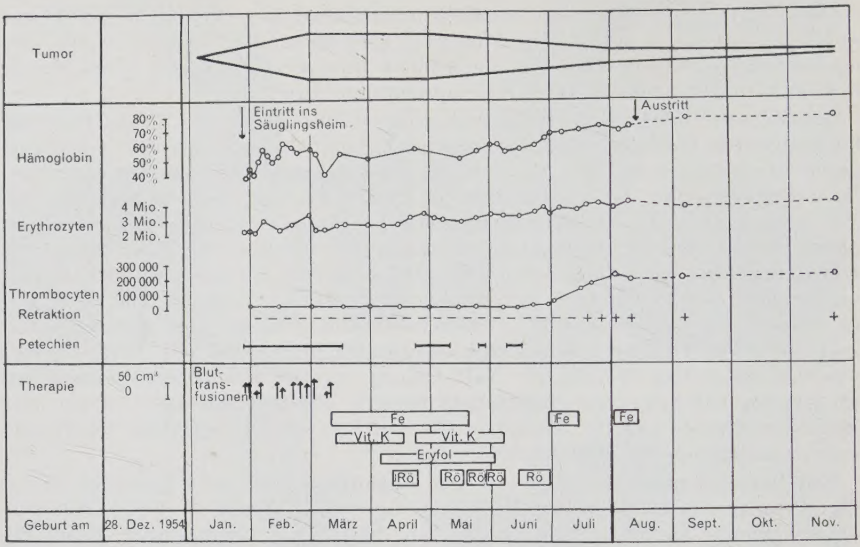

Abb. 2. Therapie und Verlauf des beschriebenen Falles.

behandelt. Feldgröße 25 mm Durchmesser, 50 KV, 2 mA, 1,0 Al, FHD 22 mm. Gesamtdosis pro Feld 1500 rl.

Im Alter von 5 Monaten, noch vor Abschluß der Röntgentherapie, begannen Hämoglobin und Erythrocyten nach mäßiger Erhöhung der Reticulocyten auf 27‰ gleichmäßig anzusteigen. Mit 6 Monaten vermehrten sich auch die Thrombocyten bis auf Werte um 200 000/mm³. Die Blutungszeit und die Retraktion normalisierten sich ebenfalls. Gerinnungsstatus nach vollendeter Behandlung: Prothrombinkomplex nach Quick 90%, Prothrombinverbrauchstest 2% (normal), Rekalzifizierungszeit 100 Sek. (normal), Prothrombin 85%, Faktor V 80%, Faktor VII 75%, Faktor VIII normal, Faktor IX leicht vermindert, Faktor X stark vermindert, Antithrombin 19/18 (normal). Der Mangel an Faktor IX und X ist wahrscheinlich wiederum auf Veränderungen während des Transportes des Blutes zurückzuführen.

Die Kapillarbrüchigkeit wurde normal (Petechien bei 20 cm Hg nach 60 Sek.). Bei der Entlassung des Kindes hatte es 72% Hämoglobin und 4,1 Millionen Erythrocyten. Die Geschwulst war stark zusammengeschrumpft und schlanker und blasser geworden. Nur an einzelnen Stellen der Volarseite des Vorderarmes war sie noch nicht ganz verschwunden. Die übrigen Tumoranteile waren durch derbes Narbengewebe ersetzt worden, das die Beweglichkeit des Armes im Ellenbogengelenk etwas einschränkte.

Wir ernährten zuerst mit Frauenmilch, dann mit Pelargon orange, schließlich mit Guigoz-Milch, Gemüse, Grießbrei und Fruchtsäften. Das Kind gedieh im übrigen normal; psychische Entwicklung ohne Besonderheiten.

Bei zwei Nachkontrollen im Alter von 9 und 11 Monaten konnte das Fortbestehen der normalen Blutverhältnisse und eine weitere Schrumpfung der Tumormassen festgestellt werden (Abb. 2). Die Haut der bestrahlten Partien wies jetzt deutliche Zeichen der Atropie auf.

Die Blutuntersuchungen bei den Eltern des Kindes ergaben normale Verhältnisse. Die Thrombocytenzahl der Mutter schwankte zwischen 260 000 und 320 000/mm³.

Diskussion

Daß es sich bei dem oben beschriebenen eigenen und den 13 zitierten Fällen von Hämangiom, thrombopenischer Purpura und Anämie nicht um das zufällige Zusammentreffen des Tumors mit einer durch passive Übertragung mütterlicher, inkompletter Antikörper verursachte Thrombopenie und Anämie handelte, geht schon daraus hervor, daß die Blutveränderungen jeweilen später verschwanden, als dies im Gefolge passiver Immunisierungsvorgänge der Fall gewesen wäre (nach 7 Monaten bei *Kasabach* und *Merritt*, nach 13 und 16 Monaten bei *Good* u. Mitarb., nach 16 Monaten bei *Rhodes* und *Borelli*, nach 25 Monaten bei *Bogin* und *Thurmond*, nach 2 Jahren und 1 Monat und nach 8 Monaten bei *Weissman* und *Tagnon* und nach 8 Monaten bei dem von uns beobachteten Knaben).

Von den meisten Autoren wird denn auch ein Zusammenhang zwischen Hämangiom und Veränderungen des peripheren Blutes angenommen. So machen *Silver* u. Mitarb. und *Good* u. Mitarb. einen vermehrten Plättchenverbrauch zur Abdichtung des großen Kapillargebietes im Tumor oder eine Bildungshemmung im Knochenmark für die Thrombopenie verantwortlich; *Southard*, *De Sanctis* und *Waldorn* glauben an eine vermehrte Thrombocytenzerstörung durch eine Noxe, die im Zusammenhang mit dem Tumor entsteht, und *Weissman* und *Tagnon* postulieren Antikörper gegen Thrombocyten, deren Entstehung sie sich irgendwie in Verbindung mit der Gefäßdysplasie denken. Bei dem von uns behandelten Kinde und auch in den Fällen von *Silver* u. Mitarb., *Bogin* und *Thurmond*, *Meeks* u. Mitarb. sowie *Good* u. Mitarb. war eine Hemmung der Thrombopoese vorhanden, worauf besonders die entsprechenden Knochenmarksbilder hinweisen.

Das sofortige Verschwinden der transfundierten Plättchen aus dem Blute (theoretisch hätte man bei einer Gesamtblutmenge des Kindes von ca. 300 cm³ [*McIntosh*, zit. nach *Brock*; *Brines*, *Gibson* und *Kunkel*] nach Übertragung von 50 cm³ Konservenblut, welches 139 000 Thrombocyten pro mm³ enthielt, eine Erhöhung der Plättchenzahl um ca. 23 000 erwarten dürfen) ist dagegen kein Beweis für einen im Blute vorhandenen plättchenvernichtenden Faktor, denn nach *Mollison* ist nur nach Transfusionen von Spenderblut mit sehr hoher Plättchenzahl und unter Verwendung silikonisierter Geräte eine signifikante Plättchenvermehrung zu erwarten. Mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden konnten auch keine humoralen Plättchenantikörper nachgewiesen werden.

Während von den genannten Autoren verschiedene Hypothesen zur Erklärung der Thrombopenie beim Syndrom Hämangiom, thrombopenische Purpura und Anämie vorgebracht werden, wird die Ursache der *Anämie* nur in wenigen Fällen diskutiert. *Weissman* und *Tagnon* sowie *Good* u. Mitarb. schuldigen ausschließlich den Blutverlust für die Entstehung der Anämie an; sie schließen aus dem Knochenmarkspunktat auf eine gute Erythrocytenregeneration. *Silver* u. Mitarb. fanden dagegen im Knochenmark

eine Reifungshemmung der Erythrocytenvorstufen. Die Anämie ihres Patienten war normochrom; ebenso diejenige der von *Kasabach* und *Merritt* sowie *Franklin* u. *Mitarb.* beschriebenen Fälle. Dies spricht gegen das Vorliegen einer bloßen Blutungsanämie. Auch bei dem von uns beobachteten Kinde war die Anämie normochrom und trotz Zufuhr von Eisenpräparaten, Vitamin B_{12} und Folsäure konnten wir nur ganz geringe Regenerationszeichen finden. Unsere Untersuchungen ergaben auch keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer hämolytischen Anämie. Bei unserem Falle glich die Anämie und Thrombopenie vielmehr einer splenopathischen Markhemmung, wie man sie beispielsweise bei der Anaemia splenica bzw. der depressiven Hypersplenie (*Heilmeyer*) finden kann.

Aus der Durchsicht der Literatur und dem Studium unserer eigenen Beobachtung geht somit hervor, daß es Fälle mit dem Syndrom Hämangiom, thrombopenische Purpura und Anämie gibt, bei denen die Anämie nur durch die Blutungen bedingt ist und auf die übliche Therapie gut anspricht, während andere Fälle therapieresistente Anämien ohne oder mit geringen Regenerationszeichen aufweisen.

Pathogenese

Es drängt sich ein Vergleich der Verhältnisse beim Syndrom Hämangiom, thrombopenische Purpura und Anämie und bei der erstmals von *Moschcowitz* beschriebenen thrombohämolytischen thrombopenischen Purpura auf. Bei beiden findet sich eine Endothelveränderung bestimmter Gefäße. Sie führt beim Syndrom Hämangiom, thrombopenische Purpura und Anämie zu einer Endothelproliferation mit Neubildung von Kapillaren; bei der thrombohämolytischen thrombopenischen Purpura ruft sie eine Endothelverdickung hervor (*Adelson*, *Heitzman* und *Fennessey*), wobei sich Thrombocyten niederschlagen und schließlich zur Bildung hyaliner Thromben Anlaß geben. Bei beiden Syndromen ist eine Anämie vorhanden, bei beiden eine thrombopenische Purpura und bei beiden ist auch die Thrombopoese beeinträchtigt (Tabelle 1).

Adelson u. Mitarb. nehmen als pathogenetischen Faktor der thrombohämolytischen thrombopenischen Purpura einen zirkulierenden Antikörper oder ein Antikörpergemisch an, welches zugleich die Megakaryocytenreifung hemmt, das Endothel verändert und die Erythrocyten auflöst.

Wir sind geneigt, für das Syndrom Hämangiom thrombopenische Purpura und Anämie auch einen zirkulierenden Faktor anzunehmen, der für die Thrombopenie verantwortlich ist und bei den Fällen mit aregeneratorischer Anämie auch auf die Erythrocytenreifung übergreift und diese hemmt. Ob es sich dabei um eine Substanz mit Antikörpercharakter handelt, können wir noch nicht beurteilen. Ein gegen Erythrocyten oder Thrombocyten gerichteter Antikörper ließ sich mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden nicht nachweisen. Es könnte sich um einen ähnlichen Mechanismus

Tabelle 1
Vergleich der Hauptsymptome der thrombohämolytischen thrombopenischen Purpura und des Syndroms Hämangiom, thrombopenische Purpura und Anämie

	Thrombohämolytische thrombopenische Purpura	Hämangiom, thrombopenische Purpura und Anämie
Endothelveränderung	Endothelverdickung und Thrombocytenniederschlag, der zur Bildung hyaliner Thromben führt. Purpura	Endothelproliferation, Gefäßneubildung, Hämangiom. Purpura
Erythropoese	?	gehemmt oder unbeeinflußt
Erythrocyten	hämolytische Anämie; Heteroagglutinine in 2 von 4 untersuchten Fällen nachgewiesen	kein Einfluß nachgewiesen
Leukopoese	kein Einfluß nachgewiesen	kein Einfluß nachgewiesen
Leukocyten	kein Einfluß nachgewiesen	kein Einfluß nachgewiesen
Thrombopoese	gehemmt	gehemmt
Thrombocyten	schlagen sich am Endothel zur Bildung hyaliner Thromben nieder	in einzelnen Fällen Thrombocytenniederschläge festgestellt

handeln, wie bei der splenopathischen Markhemmung (*Heilmeyer*), wobei das Hämangiom der pathologisch veränderten Milz entsprechen würde. Bildet sich das Hämangiom unter der Behandlung oder spontan (*Weissman* und *Tagnon*) zurück, so verschwindet auch die aregeneratorische Anämie und die Reifungshemmung der Thrombocyten, wie sich ja auch die Blutbefunde nach Splenektomie bei der splenopathischen Markhemmung normalisieren.

Symptomatologie

Das Syndrom ist gekennzeichnet durch ein Hämangiom der Haut (kapillär oder cavernös oder Mischformen), thrombocytopenische Purpura und Anämie. Der Tumor kann an beliebiger Stelle der Haut lokalisiert sein und nimmt jeweilen eine ziemlich große Fläche ein (z. B. Oberschenkel, Scrotum, Penis, Inguinalregion wie beim Fall von *Kasabach* und *Merritt*, oder eine Thoraxhälfte, Hals und eine Wange wie im Fall von *Rhodes* und *Borelli*). Die Geschwulst ist entweder bereits bei der Geburt vorhanden (*Rhodes* und *Borelli*; *Southard* u. Mitarb.; *Bogin* und *Thurmond*; *Franklin* und *Williamson*; *Weissman* und *Tagnon*; *Meeks* u. Mitarb.) oder tritt erst einige Tage bis Monate nach der Geburt auf (*Kasabach* und *Merritt*; *Silver* u. Mitarb.; *Good* u. Mitarb.; eigener Fall).

Den ersten Zeichen der hämorrhagischen Diathese geht jeweilen eine Phase sehr rascher Ausbreitung und beschleunigten Tumorwachstums voraus. Wo er untersucht wurde, war der Gerinnungsstatus bei der Geburt normal (*Southard* u. Mitarb.). In drei Fällen war eine Circumcision kurze Zeit post partum ohne Zwischenfall und insbesondere ohne auffallend starke Blutung durchgeführt worden (*Bogin* und *Thurmond; Weissman* und *Tagnon; Meeks* u. Mitarb.). Noch während des beschleunigten Wachstums der Geschwulst treten dann als erste Manifestationen der Blutungsneigung Petechien und Ekchymosen auf, besonders in der Haut über dem Tumor selbst, deren violett-blaue Farbe das Rot der Geschwulst ganz verdecken kann, aber auch in seiner näheren und weiteren Umgebung. Petechiale Aussaaten treten schubweise und ganz unabhängig vom Maß der Thrombopenie auf (eigener Fall). Mitunter findet man okkultes Blut im Stuhl, eine Mikrohämaturie, oder es kommt zu einer Blutung in den Tumor selbst (*Franklin* und *Williamson; Bogin* und *Thurmond; Good* u. Mitarb.), eventuell auch in die Schleimhäute (*Rhodes* und *Borelli*).

Der Tumor kann flach sein, feinhöckerig oder tuberös, selten lappig, mit überhängenden Knoten (*Schnyder*). Er ist meist von schwammiger Konsistenz, ausdrückbar, füllt sich jedoch sofort wieder mit Blut nach. An einzelnen Stellen, wo ein Hämatom bindegewebig organisiert wurde, kann er sich derb anfühlen. Durch den Tumor selber oder durch eine stattgehabte Blutung können Zirkulationsstörungen distal davon mit Stauung und Ödem auftreten. Bei längerer Dauer kommt es im geschwellten Bezirk zur Bindegewebsneubildung (Elephantiasis). Ist eine Extremität befallen, so kann das Bild im wesentlichen der den Dermatologen bekannten Klippel-Trenaunay-Parkes-Weberschen Haemangiectasia hypertrophicans entsprechen (*Lausecker; Cooperstock*).

In dem von *Silver* u. Mitarb. beschriebenen Fall bestand eine ausgesprochene Neigung zur Bildung zahlreicher Hämangiome. Eines davon vergrößerte sich rasch zu dem das Syndrom verursachenden Tumor.

Ist die hämorrhagische Diathese manifest geworden, so beginnt auch die zunehmende Blässe der Kinder aufzufallen. Eine Blutuntersuchung beweist dann die Anämie, meist mit Hämoglobinwerten zwischen 40 und 50% und Erythrocytenzahlen zwischen 2 und 2,5 Millionen.

Die Thrombocyten sind an Zahl stark vermindert. Die Knochenmarksuntersuchung gibt differente Befunde: Es findet sich meist bei allgemeiner Zellenvermehrung eine Reifungshemmung der Megakaryocyten (*Silver* u. Mitarb.; *Bogin* und *Thurmond; Good* u. Mitarb.; eigener Fall) oder es fällt die allgemeine Zellarmut des Markaspirates auf (*Weissman* und *Tagnon*). Auch eine Reifungshemmung der Erythrocyten kann gefunden werden (*Silver* u. Mitarb.; eigener Fall). Entsprechend der Thrombopenie ist auch die Retraktibilität des Gerinnsels vermindert oder aufgehoben, die Blutungs-

zeit verlängert, oft über 20 Minuten. Die Gerinnungs- und Prothrombinzeit ist normal. Die Zellarten der weißen Blutreihen zeigen keine Veränderung.

Über dem Herzen kann ein systolisches Geräusch hörbar sein, welches wahrscheinlich durch die Anämie bedingt ist und nach deren Heilung verschwindet (*Silver* u. Mitarb.; eigener Fall); es kann in den Tumor fortgeleitet werden. Die Knochen unter dem Tumor können bei der Röntgenuntersuchung eine starke periostale Reaktion erkennen lassen (*Weissman* und *Tagnon;* eigener Fall) oder es findet sich eine lokalisierte Rarefizierung der Knochenstruktur (*Weissman* und *Tagnon*).

Die Vornahme einer Probeexcision aus dem Hämangiom ist anzustreben, insbesondere zum Ausschluß eines malignen Hämangioendothelioms.

Therapie

Da sich auch ausgedehnte Hämangiome spontan zurückbilden können (*Schnyder*) und ein Fall von *Weissman* und *Tagnon* wahrscheinlich spontan heilte, ist die Wirksamkeit einer Behandlungsmethode bei dieser Affektion schwer zu beurteilen. Im folgenden wollen wir trotzdem die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten besprechen.

Man ist geneigt, in Anbetracht der Anämie und der meist hochgradigen Thrombopenie, die ja immer die Gefahr einer schweren, unstillbaren Blutung in sich birgt, vorerst durch *Transfusion von Vollblut* oder *plättchenreichem Plasma* einzugreifen. In bezug auf die Erythrocytenzahl hat die wiederholte Bluttransfusion einen vorübergehenden Effekt (*Kasabach* und *Merritt; Rhodes* und *Borelli; Southard* u. Mitarb.; *Bogin* und *Thurmond; Weissman* und *Tagnon; Good* u. Mitarb.; eigener Fall).

Nach unserer Erfahrung haben aber Transfusionen mit Citratblut gar keine Wirkung auf die Zahl der Blutplättchen. *Meeks* u. Mitarb. wandten versuchsweise die Transfusion von plättchenreichem Serum an, wodurch sie die Plättchen vorübergehend zum Ansteigen brachten; sie möchten hieraus keine Schlüsse über die Wirkung der Plättchentransfusion ziehen. *Mollison* findet es überflüssig, einem Patienten durch Transfusion von gewöhnlichem Vollblut Plättchen zuführen zu wollen. Wie oben bereits besprochen, ist nur durch Transfusion von Blut von Spendern mit hoher Plättchenzahl und unter Verwendung von silikonisierten Geräten eine signifikante Plättchenerhöhung zu erzielen. Nach *Sprague, Harrington, Lange* und *Shapleigh* und *Harrington* haben Transfusionen auch von plättchenreichem Plasma nur in den seltensten Fällen einen therapeutischen Wert. Nur ganz kurze Zeit kann eine Verringerung der Blutungszeit und Besserung der Retraktibilität eintreten, was höchstens in Notfallsituationen bei abundanter Blutung von Belang ist. Wiederholte Blut- und Plättchentransfusionen haben nach *Sprague, Harrington, Lange* und *Shapleigh* wenigstens solange die einzelnen Plättchentypen nicht routinemäßig serologisch differenziert werden können – noch den Nachteil, daß das Empfängerblut auf die

Spenderplättchen sensibilisiert werden kann und diese dann in vermehrtem Maße abbaut. So steigen nach mehrfachen Transfusionen an Nichtthrombopeniker die Plättchen im Empfängerblut nicht mehr so stark an wie nach der ersten Transfusion, und Serum von Personen, die bereits sehr zahlreiche Bluttransfusionen erhalten haben, kann Plättchen in stärkerem Maße agglutinieren als Normalblut. Eine Sensibilisierung auf zugeführte Plättchen ist aber um so weniger erwünscht, als eine Plättchentransfusion bei einer foudroyanten Blutung die einzige Rettung sein kann. Von mehrfachen Blut- und Plättchentransfusionen ist daher abzuraten. Man spare sie für jene Fälle, bei denen sie wirklich vital indiziert sind.

Von der Zufuhr von *Eisenpräparaten* haben wir nur eine unterstützende Wirkung im Heilungsstadium der Krankheit gesehen. Bei Fällen mit reiner Blutungsanämie ist aber der übliche gute Effekt von der Eisenzufuhr zu erwarten (*Weissman* und *Tagnon*). Eine ähnliche, die Erythropoese und vielleicht auch die Thrombopoese im Stadium der Heilung unterstützende Wirkung schreiben wir dem *Vitamin* B_{12} und der *Folsäure* zu.

Die *Splenektomie* wurde in fünf der publizierten Fälle ausgeführt. *Bogin* und *Thurmond* sehen in diesem Eingriff die Ursache der Wendung zum Besseren. Doch begannen die Thrombocytenwerte erst ca. 3½ Monate nach der Durchführung der Splenektomie anzusteigen, und erst bei einer Kontrolle im Alter von 2 Jahren fand man normale Thrombocytenwerte. *Weissman* und *Tagnon* gewannen, nachdem die Behandlung eines Kindes mit Hämangiom, thrombopenischer Purpura und Anämie durch Splenektomie erfolglos verlaufen war und sich die Heilung eines anderen Falles scheinbar spontan eingestellt hatte, die Überzeugung, die Entfernung der Milz sei bei diesem Syndrom wirkungslos. *Good* u. Mitarb. schlossen sich nach zwei wirkungslosen Splenektomien dieser Auffassung an. *Meeks* u. Mitarb. dagegen nahmen den Eingriff nach Cortisonvorbereitung an einem Knaben mit deutlicher Milzvergrößerung vor und hatten Erfolg. 5 Tage nach dem Eingriff begann die Thrombocytenzahl sich rasch und endgültig zu normalisieren und Ausdehnung und Größe der Geschwulst gingen zurück. Angesichts der unsicheren Wirkung und der Blutungsneigung mit Gefahr unstillbarer Blutung und da in mehreren Fällen (*Kasabach* und *Merritt; Rhodes* und *Borelli*; *Southard* u. Mitarb.; *Franklin* und *Williamson; Weissman* und *Tagnon*) eine konservative Therapie zum Ziele führte, konnten wir uns zur Splenektomie nicht entschließen.

Die Wirkung von *ACTH* auf die pathologischen Blutveränderungen wurde nur von *Good* u. Mitarb. untersucht, die aber nach Verabreichung von 10 mg ACTH alle 6 Stunden während 10 Tagen bei einem 4½ Monate alten Kinde keinen signifikanten Anstieg der Thrombocytenwerte finden konnten.

Meeks u. Mitarb. konnten mittels *Cortison*, das dem 1 Monat alten Kinde 6stündlich in der Dosis von 6,25 mg peroral verabreicht worden war, eine sehr schwere Blutung aus dem Hämangiom nicht verhüten.

Die wichtigste und vielleicht die einzige wirksame Therapie ist die *Be-*

strahlung des Tumors. Die Technik richtet sich vor allem nach der Lokalisation und der Ausdehnung der Geschwulst. Meist wurde eine Röntgenbestrahlung durchgeführt (*Rhodes* und *Borelli; Silver* u. Mitarb.; *Southard* u. Mitarb.; *Franklin* und *Williamson; Weissman* und *Tagnon; Meeks* u. Mitarb.; *Good* u. Mitarb.). *Kasabach* und *Merritt* kombinierten die Röntgenbestrahlung mit Radium. *Bogin* und *Thrumond* behandelten die Geschwulst mit Radiumstrahlen und führten eine Röntgenbestrahlung der Milz durch.

In unserem Falle wurde eine *Röntgennahbestrahlung* angewendet, durch welche tiefere, nicht von der Geschwulst befallene Gewebeabschnitte vor größerer Strahlenwirkung verschont werden konnten.

Die Dosierung ist abhängig von der Rückbildungstendenz des Tumors und wird nach oben durch die der Haut zumutbare Maximaldosis begrenzt.

Nachdem ein größerer Anteil des Tumors sich zurückzubilden begonnen hat, nimmt die Erythrocyten- und Thrombocytenzahl allmählich bis zur Norm zu. Aus den Fällen der Literatur und aus unserer eigenen Beobachtung haben wir den Eindruck erhalten, daß die Heilung nicht spontan, zufällig während der Strahlentherapie, erfolgt sei, sondern daß die Bestrahlung für die Heilung ursächliche Bedeutung hatte. Bei unserem Patienten verkleinerte sich die Geschwulst mit dem Fortschreiten der Röntgenbehandlung: Zuerst wurde nur der Oberarm bestrahlt, wobei der Tumor am Oberarm meßbar kleiner wurde, während die Umfänge des Unterarmes noch zunahmen. Erst als der Unterarm auch in den Strahlenbereich rückte, begannen sich seine Maße ebenfalls zu verringern. Sehr instruktiv sind auch die während der Bestrahlung erhobenen Blutbefunde: Als nur der Oberarm behandelt wurde (ca. 50% der Tumormasse), zeigte das rote Blutbild eine Tendenz zur Normalisierung (Abb. 2), verschlechterte sich indessen im Intervall zwischen zwei Bestrahlungsserien wieder. Erst als der gesamte Tumor von der Strahlenwirkung getroffen war, begannen sich die Blutbefunde deutlich und endgültig zu bessern.

Eine frühzeitige *passive Mobilisierung* der vom Tumor befallenen Gliedmaßen ist angezeigt, da Schrumpfungen des unter der Bestrahlung zum Teil durch Narbengewebe ersetzten Tumors die Beweglichkeit der Gelenke beeinträchtigen können. Wir haben in unserem Falle die vollständige Beuge- und Streckfähigkeit durch tägliche schonende Beuge- und Streckübungen zu erhalten versucht.

Da über der Krankheit immer das Damoklesschwert einer foudroyanten Blutung hängt, die den Patienten in kurzer Zeit in einen besorgniserregenden Zustand überführen kann, ist der Bildung einer möglichst großen natürlichen Resistenz durch *vollwertige Ernährung* besondere Beachtung zu schenken.

Prognose

Die Prognose kann allgemein als gut bezeichnet werden. Nur in zwei Fällen (*Silver, Aggeler* und *Crane;* und *White* und *Williamson*), in denen die

Histologie ein bösartiges Verhalten der Geschwulst zeigte (sie war in die Schilddrüsenkapsel, in regionäre Lymphknoten und die Pleura parietalis, im andern Fall bis zur Epiglottis und zu den Stimmbändern vorgewachsen), kam es zu tödlichen Blutungen. *Good* u. Mitarb. verloren einen Knaben im Alter von 7¾ Monaten an einer Sepsis mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom. Die Strahlenempfindlichkeit des Hämangioms kann aus der Histologie abgeleitet werden: das cavernöse Hämangiom ist weniger strahlensensibel als das kapilläre (*Silver*, *Aggeler* und *Crane*). Je nach Ansprechbarkeit der Geschwulst und ihrer Ausdehnung erfordert die Röntgentherapie naturgemäß kürzere oder längere Zeit (in unserem Fall 3 Monate). Sobald ein großer Anteil des Tumors sich zurückbildet, normalisieren sich allmählich auch die Blutbefunde.

Noch Monate nach Abschluß der Bestrahlung zeigt die Geschwulst eine Tendenz zur Schrumpfung. Als Residuen des bestrahlten Hämangioms sind außer der Röntgenhaut lediglich Narbenzüge zu befürchten, die kosmetisch stören, oder, wenn eine Gliedmaße befallen ist, die Beweglichkeit einschränken können.

Zusammenfassung

Pathogenese, Symptomatologie und Therapie des Syndroms Hämangiom, thrombopenische Purpura und Anämie beim Säugling werden an Hand einer eigenen Beobachtung und der bisher in der Literatur beschriebenen 13 Fälle besprochen. In unserem Falle normalisierten sich die Blutveränderungen unter der Röntgenbestrahlung parallel zur Rückbildung des Tumors.

Résumé

Pathogénèse, symptômes et traitement du syndrome hémangiome, purpura thrombocytopénique et anémie du nourrisson sont discutés. Une observation nouvelle s'ajoute aux 13 cas déjà décrits dans la littérature. Dans ce cas, les altérations sanguines se normalisent sous l'influence de la rœntgen-thérapie parallèlement à la regression de la tumeur.

Riassunto

Sulla base di una osservazione personale e dei 13 casi finora descritti nella letteratura, vengono discusse la patogenesi, la sintomatologia e la terapia della sindrome emangioma, porpora trombopenica, anemia nel lattante. Nel nostro caso le modificazioni sanguigne si normalizzarono sotto l'influsso della roentgenterapia, parallelamente alla regressione del tumore.

Summary

Pathogenesis, symptomatology and therapy of the syndrome hemangioma, thrombopenic purpura and anemia in infants are discussed in a self-observed

case and on the basis of the 13 cases so far reported in the literature. In our case the blood-changes normalized themselves parallel to the regression of the tumor with Roentgen therapy.

Adelson, E., Heitzman, E. J., und *Fennessey, J. F.*: Arch. intern. Med. **94**, 42 (1954). – *Brines, J. K., Gibson, J. G.*, und *Kunkel, P.*: J. Pediat. **18**, 447 (1941), zit. bei *Heilmeyer*. – *Brock, J.*: Biologische Daten für den Kinderarzt. Grundzüge einer Biologie des Kindesalters. Springer, Berlin 1932–1939. – *Bogin, M.*, und *Thurmond, J.*: Amer. J. Dis. Child. **81**, 675 (1951). – *Cooperstock, M.*: Amer. J. Dis. Child. **57**, 309 (1939). – *Franklin, A.*, und *Williamson, D. A. J.*: Arch. Dis. Childh. **28**, 490 (1953). – *Good, T. A., Carnazzo, S. F.*, und *Good, R. A.*: Amer. J. Dis. Child. **90**, 260 (1955). – *Harrington, W. J.*: Sang **25**, 712 (1954). – *Heilmeyer, L.*, und *Begemann, H.*: Blut und Blutkrankheiten, im Hdb. inn. Med. Bd. 2. Springer, Berlin 1951. – *Kasabach, H.*, und *Merritt, K. K.*: Amer. J. Dis. Child. **59**, 1063 (1940). – *Lausecker, H.*: Hautarzt **3**, 70 (1952). – *Meeks, E. A., Jay, J. B.*, und *Heaton, L. D.*: Amer. J. Dis. Child. **90**, 349 (1955). – *Mollison, P. L.*: Blood Transfusion in Clinical Medicine. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1951. – *Moschcowitz*: Arch. intern. Med. **36**, 89 (1925), zit. bei *Adelson*. – *Rhodes, A. W.*, und *Borelli, F. J.*: Amer. J. Roentgenol. **52**, 323 (1944). – *Schnyder, U. W.*: Praxis **44**, 240 (1955). – *Silver, H. K., Aggeler, P. M.*, und *Crane, J. T.*: Amer. J. Dis. Child. **76**, 513 (1948). – *Southard, S. G., De Sanctis, A. G.*, und *Waldorn, R. J.*: J. Pediat. **38**, 732 (1951). – *Sprague, C. C., Harrington, W. J., Lange, R. D.*, und *Shapleigh, J. B.*: J. Amer. med. Ass. **150**, 1193 (1952). – *Weissman, J.*, und *Tagnon, H. J.*: Arch. intern. Med. **92**, 523 (1953).